

Проучването PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition): въпросите и отговорите

Понижение на риска от поява на сърдечна недостатъчност като главна причина за хоспитализации или смърт с 25% и понижение на риска от новопоява на диабет със 17 % при добавянето на Trandolapril към стандартната терапия при ниско-рискови пациенти със стабилна ИБС и нормална левокамерна функция.

Проф. Светла Торбова

Началник на Клиника по кардиоревматология, НМТБ "Цар Борис III" - София

Въвеждането на ACE-инхибиторите в клиничната практика се определя като революция във фармакотерапията на сърдечно-съдовите заболявания (V. Dzau, 1994). Индицирани като антихипертензивни медикаменти в началото на 80-те години на XX век, в началото на 90-те години ACE-инхибиторите бяха дефинирани като "основата, крайъгълният камък в лечението на сърдечната недостатъчност" (E. Braunwald, 1991). ACE-инхибиторите са включени в групата на профилактичните медикаменти в Европейските методични указания за профилактика на исхемичната болест на сърцето в клиничната практика (1994 г.).

Анализът на резултатите от рандомизирани проучвания при пациенти с лека до тежка левокамерна дисфункция SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction), SAVE (Survival And Ventricular Enlargement study) и TRACE (Trandolapril Cardiac Evaluation) показва редукция на честотата на миокардния инфаркт при пациентите, лекувани с ACE-инхибитори. Тези наблюдения насочиха към възможността ACE-инхибиторите да повлияват благоприятно, да носят допълнителна полза при болни с исхемична болест на сърцето, независимо от подобряването на левокамерната функция.

Следващи проучвания – HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation study), EUROPA (European trial on Reduction Of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease), демонстрираха ползата от ACE-инхибиторите при високорискови пациенти: редукция на големите сърдечно-съдови събития при стабилна хронична исхемична болест на сърцето. Тези резултати изведоха на преден план идеята и пациентите с нисък риск да имат полза от лечението с ACE-инхибитори.

Проучването PEACE (Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme inhibition) имаше за цел да апробира тази хипотеза.

Инициаторът на проучването беше NHLBI (National Heart, Lung and Blood Institute) на САЩ. Целта на проучването PEACE е да се оцени дали прибавянето на ACE-инхибитор (Trandolapril) към съвременната конвенционална терапия редуцира честотата на нефаталните миокардни инфаркти, сърдечно-съдовата смърт или реваскуларизациите при пациенти с нисък риск и стабилна исхемична болест на сърцето, които са с нормална левокамерна функция.

Резултатите от проучването бяха представени от проф. Pfeffer на научната сесия на Американската кардиологична асоциация, 6–10 ноември 2004, New Orleans, и публикувани на 11 ноември 2004 в New England Journal of Medicine.

Организация и дизайн на проучването

PEACE е двойно слъпо, плацебо-контролирано проучване, включващо 8290 пациенти, с главни изследователи E. Braunwald и M. Pfeffer. Проучването е с продължителност на проследяване средно 4,8 години, включени са 187 центъра от САЩ, Канада и Италия. Рандомизацията обхваща периода ноември 1996 г. до юни 2000 г.

Критерии за включване в проучването:

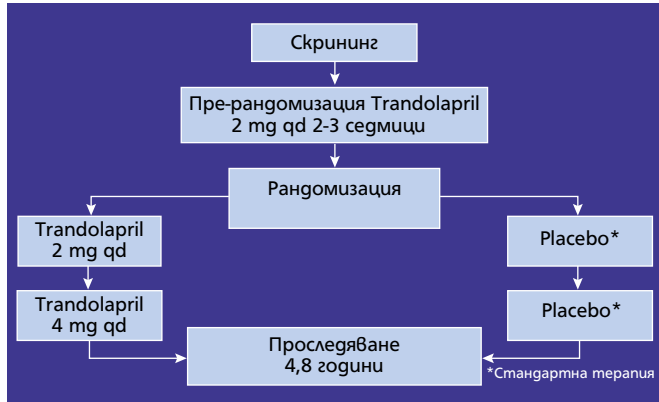
- Мъже и жени на възраст ≥ 50 години
- Предшестваща ИБС (остър миокарден инфаркт с давност поне три месеца преди включване в проучването; CABG или PTCA с давност поне три месеца преди включване в проучването; обструкция на ≥ 1 коронарна артерия ($\geq 50\%$ стеноза)).

- Всички пациенти, включени в проучването, са с нормална левокамерна функция (средна стойност на ФИ 58%).

Включени са пациенти с и без артериална хипертензия, които получават интензивно антихипертензивно и липидопонижаващо лечение като част от стандартната терапия (с изключение на ACE-инхибитор или ARB).

В последните две години на проучването – от месец февруари 2002 г., на пациентите с диабет или бъбречно заболяване е назначен и ACE-инхибитор.

Дизайнът на провеждане на проучването PEACE е посочен на фиг. 1.



Фиг. 1. Дизайн на провеждане на проучването PEACE.

*Стандартна терапия – стандартната терапия на пациентите, както в групата на Trandolapril, така и в групата на плацебо, включва: калциеви антагонисти, бета-блокери, диуретици, аспирин (антиагреганти), статини.

Защо е избран Trandolapril за провеждане на проучването

ACE-инхибиторът, избран за проучването PEACE, е Gortep (Trandolapril), медикамент с доказана възможност за еднократен дневен прием (Zannad et al., 1996), най-дълъг плазмен полуживот сред ACE-инхибиторите (Guay, 2003), по-добра протекция при пропуснат прием спрямо други ACE-инхибитори (Vaur et al., 1995; 1998; Radauceanu et al., 2002), Trandolapril е с най-висока липофилност (Cheviland et al., 1993; Lemonine et al., 1992), свързана с висока ефективност по отношение на тъканната ACE-активност; двоен път на екскреция (Guay, 2003), с доказана ефективност за понижаване на заболяемостта и смъртността при пациенти след миокарден инфаркт и левокамерна дисфункция (Trandolapril Cardiac Evaluation). Trandolapril е единственият ACE-инхибитор до момента с 10-годишни доказателствени данни за повишаване на преживяемостта след МИ с еднократно дневно дозиране.

Проследяване

Всички пациенти са проследени до приключване на проучването или до отпадането им от него (68 пациенти в групата на Trandolapril – 1,6%, и 66 пациенти в групата на плацебо – 1,6%).

Средното артериално налягане при включва-

не в проучването е $133 \pm 17 / 78 \pm 10$ mmHg и в двете проследявани групи. След 36 месеца стойностите на артериалното налягане са понижени с $1,4 \pm 0,3 / 2,4 \pm 0,2$ mmHg в плацебо-групата и с $4,4 \pm 0,3 / 3,6 \pm 0,2$ mmHg в групата на лечение с Trandolapril.

Крайни проследени показатели на проучването:

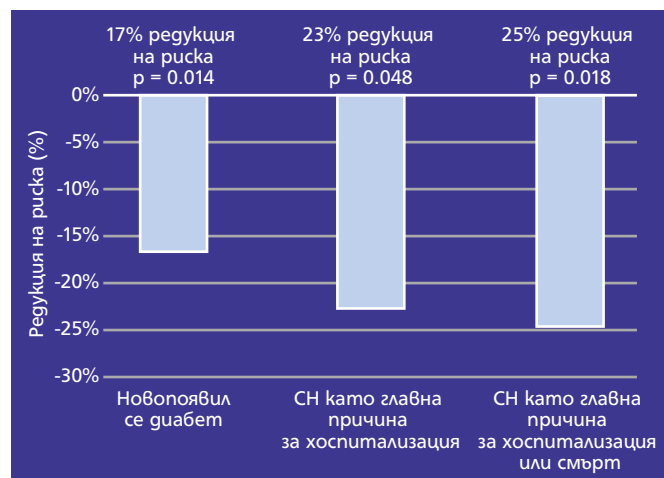
- Първични: времето от рандомизацията до настъпване на сърдечно-съдова смърт, нефатален инфаркт или необходимост от реваскуларизация.
- Вторични проследени показатели на проучването.

Индивидуалните компоненти на първичните крайни точки, обща смъртност, хоспитализация поради нестабилна стенокардия. Пост-Хок анализът включва: новопоявил се диабет, сърдечна недостатъчност като главна причина за хоспитализация и/или смърт.

Резултати и обсъждане

В проучването PEACE честотата на комбинираната крайна точка (сърдечно-съдова смърт, нефатален миокарден инфаркт или реваскуларизация) е еквивалентна в групите на нискорисковите пациенти, разпределени да получават Trandolapril или плацебо: 21,9% в групата с Trandolapril и 22,5% в плацебо-групата. По отношение на вторичните крайни точки изводите са: обща смъртност в групата на Trandolapril и плацебо е съотв. 7,2% и 8,1%; CABG в групата на Trandolapril и плацебо е съотв. 6,5 и 7,1%.

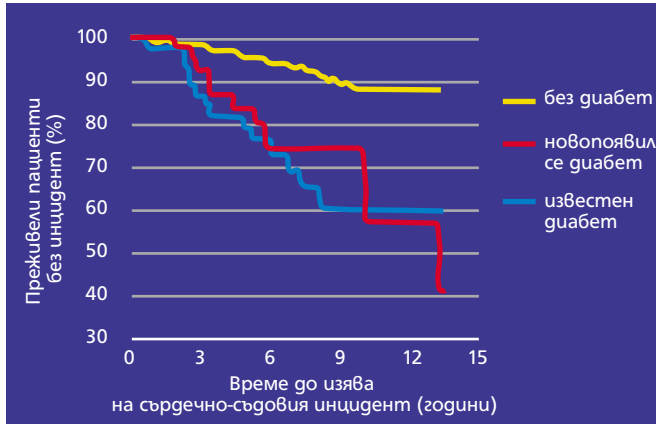
PEACE показва, че дори и при такава нискорискова популация пациенти, каквито са пациентите в проучването, добавката на Trandolapril към стандартната терапия дава значима клинична полза по отношение на редуцията на риска от новопоява на диабет – понижение със 17%; понижение на риска от сърдечна недостатъчност като главна причина, налагаща хоспитализация – с 23%, и пони-



Фиг. 2. Trandolapril, добавен към стандартната терапия при нискорискови пациенти със стабилна ИБС и нормална левокамерна функция, понижава значимо риска от новопоява на диабет; сърдечна недостатъчност като главна причина за хоспитализация или смърт

жение с 25% на случаите на сърдечна недостатъчност като причина за хоспитализация или смърт.

Понижението на честотата на новопоявил се захарен диабет носи значителна полза поради факта, че диабетът, дори и новодиагностицираният, повишава около три пъти вероятността за сърдечно-съдов инцидент (фиг. 3) в сравнение с риска при пациентите без диабет (Verdecchia et al. 2004, Hypertension).



Фиг. 3

Какво отличава терапевтичният подход в PEACE?

Пациентите, включени в PEACE, са с изходни показатели, които ги характеризират като статистически значимо по-нискорискови в сравнение с останалите проучвания при пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето, проведени до момента. Нещо повече, годишният риск от обща смърт при тези пациенти е 1,6% - същият, какъвто е и за общото население (включващо както болни, така и здрави и лица). Също така честотата на сърдечно-съдовите инциденти в плацебо-групата на PEACE е значимо по-ниска от тази сред лекуваните с ramipril и regindopril пациенти в съответните проучвания, факт, показващ разликите в нивата на риска в съответните проучвания. Неутралната първична крайна точка за ефикасност на Trandolapril в проучването PEACE може да бъде тълкувана с факта, че пациентите, включени в проучването, са с много по-нисък сърдечно-съдов риск от този при пациентите, включени в HOPE и EUROPA, които са с аналогични крайни точки. Трябва да се отчете и краткият период на проследяване на пациентите в PEACE с оглед на изява на инцидент, съответно на ниския сърдечно-съдов риск.

Още към момента на включването им, пациентите в PEACE са с интензивен контрол на рисковите фактори и заболявания, съобразен изцяло с актуалните до днес препоръки на поведение с оглед на понижаване на тежестта им – постигнати са нормални стойности на холестерола и креатинина; включени са само пациенти с нормална левокамерна функция (ФИ 58%).

В проучването PEACE артериалната хиперто-

ния е дефинирана като САН ≥ 140 mmHg и ДАН ≥ 90 mmHg – в синхрон с препоръчителните таргетни стойности, актуални и в настоящия момент, според световните препоръки. Средните стойности на артериалното налягане на пациентите от PEACE при включването им в проучването са 133/78 mmHg – стойности, еквивалентни и дори по-ниски от постигнатите като краен резултат в останалите проучвания при пациенти със стабилна исхемична болест на сърцето, проведени до момента.

Резултатите от PEACE както за първичните, така и по отношение на вторичните проследени крайни точки, показват тенденцията за ползата от приложението на Trandolapril при нискорискови пациенти с нормална левокамерна функция – фракция на изтласкване 58% и стабилна исхемична болест на сърцето. В този аспект съществува реална възможност при по-продължителното проследяване на пациентите в двете групи да се очертаят по-ясно разликите.

Основание за подобна хипотеза дава опитът от редица други проучвания, какъвто е случаят с X-SOLVD. В края на проучването (4 година) кумулативната преживяемост в групата с активно лечение с enalapril спрямо плацебо е 0,86 спрямо 0,84. На 12 година преживяемостта е съответно 0,47 спрямо 0,41 ($p=0,001$).

В заключение, проучването PEACE показва позитивните ефекти от приложението на ACE-инхибиторната терапия дори и при нискорисковата група пациенти с нормална левокамерна функция, получаващи съвременна и интензивна терапия за контрол на рисковите фактори.

Добавката на Trandolapril към стандартната терапия при тези пациенти позволява значимо понижение на риска от сърдечна недостатъчност като главна причина за хоспитализация или смърт, както и значимо понижение на риска от новопоявил се захарен диабет.

“За последните 20 години ACE-инхибиторите заслужено си извоюваха позицията на ключов терапевтичен подход в лечението на пациентите с артериална хипертония, конгестивна сърдечна недостатъчност, исхемична болест на сърцето и в превенцията при пациенти с висок сърдечно-съдов риск. В сравнение с останалите ACE-инхибитори Trandolapril се отличава с най-висока липофилност и съответно на това – с отлична тъканна пенетрация. Trandolapril има продължителен плазмен полуживот, 24 часа след последния прием запазващият се антихипертензивен ефект на медикамента е повече от 80% от максималния. Тези характеристики на Trandolapril позволяват дозирането му еднократно дневно и го правят превъзходен терапевтичен избор сред ACE-инхибиторите. Това е една от причините, поради която изследователите в PEACE избраха точно Trandolapril.” - Prof Franz Messerli, St. Luke's-Roosevelt Hospital Center – New York